

Requested document:

[JP8325117 click here to view the pdf document](#)

## PRODUCTION OF CAPSULE CONTAINING PHARMACEUTICALLY EFFECTIVE AGENT

Patent Number: JP8325117

Publication date: 1996-12-10

Inventor(s): SHIRASAWA TAKESHI; MINOU SEIYA

Applicant(s): KAO CORP

Requested Patent: ☐ [JP8325117](#)

Application Number: JP19950134987 19950601

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K7/00; A61K7/075; A61K7/16; A61K9/48; A61K9/50; B01J13/04

EC Classification:

Equivalents:

### Abstract

**PURPOSE:** To obtain capsules containing a pharmaceutically effective agent, capable of inducing an elusion of the pharmaceutically effective agent with simple reusing of a solvent at a low cost by controlling the elusion of the pharmaceutically effective agent in water from capsules containing the pharmaceutically effective agent.

**CONSTITUTION:** This production of capsules containing a pharmaceutically effective agent is to dissolve a coating material consisting of a water insoluble material (e.g.; paraffin wax) in a solvent having 10-35 dielectric constant such as ethanol, agitate the solution with particles of the pharmaceutically effective agent at 30 deg.C, cool the obtained suspension at a speed of 0.001-10 deg.C/min., precipitate the water insoluble material, coagulate the water insoluble material on the particle surface of the pharmaceutically effective agent, remove the solvent from capsules containing the pharmaceutically effective agent, dry the capsules to form coating layer on the particle surface of the pharmaceutically effective agent and obtain the objective capsules. Further, an elusion inhibiting effect of the pharmaceutically effective agent can be enhanced by heat treating the obtained capsules and bringing the coated layer denser. A mechanical strength of the capsule should be 1-200g/unit in crushing strength. The capsules are used by blending with a teeth paste, a shampoo, a liquid detergent, etc.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - I2

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-325117

(43)公開日 平成8年(1996)12月10日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所	
A 6 1 K	7/00		A 6 1 K	7/00	T
	7/075			7/075	
	7/16			7/16	
	9/48			9/48	A
	9/50			9/50	G
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 7 頁) 最終頁に続く					

(21)出願番号 特願平7-134987

(71)出願人 000000918

花王株式会社

(22)出願日 平成7年(1995)6月1日

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72)発明者 白沢 武

和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会社研究所内

(72)発明者 美納 晴也

和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会社研究所内

(74)代理人 弁理士 古谷 馨 (外3名)

(54)【発明の名称】 薬効剤含有カプセルの製造法

(57)【要約】

【目的】 薬効剤含有カプセル化を行う工程において熱変性の原因となる薬効剤粒子に過度な熱負荷をかけず、かつカプセル化に利用した有機溶媒の再利用が容易であるような薬効剤含有カプセルの製造法の提供。

【構成】 水不溶性物質からなる被覆材料を有機溶媒に溶解させた溶液と、薬効剤粒子とを攪拌混合し、得られた懸濁液を冷却することにより析出した水不溶性物質で薬効剤粒子表面を被覆させた後、有機溶媒を除去し、得られた被覆粒子を乾燥して水不溶性物質で被覆された薬効剤含有カプセルを得る。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 水不溶性物質からなる被覆材料を有機溶媒に溶解させた溶液と、薬効剤粒子とを攪拌混合し、得られた懸濁液を冷却することにより析出した水不溶性物質で薬効剤粒子表面を被覆させた後、有機溶媒を除去し、得られた被覆粒子を乾燥することを特徴とする水不溶性物質で被覆された薬効剤含有カプセルの製造法。

【請求項2】 水不溶性物質が脂肪酸、脂肪酸誘導体又はワックスであることを特徴とする請求項1記載の製造法。

【請求項3】 有機溶媒がアルコール、ケトン又はこれらを含む混合溶媒であり、かつ誘電率10～35の性状を持つものであることを特徴とする請求項1又は2記載の製造法。

【請求項4】 請求項1～3記載の製造法で得られたカプセルに、更に加熱処理を施すことを特徴とする薬効剤含有カプセルの製造法。

【請求項5】 カプセルの機械的強度が、圧壊強度にして1～200g/個であることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の製造法。

【請求項6】 薬効剤粒子が、水不溶性物質を予め薬効剤粒子中に混和又は薬効剤粒子表面に分散させたものであることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は薬効剤含有カプセルの製造法に関するものであり、更に詳しくは製造過程において薬効剤への加熱を低減し、かつ製造に使用する有機溶媒の再利用を簡便、低コスト化できる薬効剤含有カプセルの製造法に関し、更に製造される薬効剤含有カプセルの性状に言及すれば、水中における薬効剤含有カプセルから薬効剤の溶出を制御又は抑制し、適度な外圧の負荷を加えることにより薬効剤の溶出を誘起することが可能な薬効剤含有カプセルの製造法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 薬効剤を歯磨き剤、液状洗剤、シャンプー、化粧品等の液状、ペースト状等の含水製品に配合する際に、薬効剤粉末（酵素、ビタミン等）をそのまま配合した場合には、水や他の配合物との反応により経時的に分解、変性し、薬効が著しく減少、あるいは消失することがある。したがって、このような性状を有する薬効剤をそのまま配合した製品では、流通段階、保存時において薬効が減少又は消失し、使用時に十分な効力の発現が期待できない。

【0003】 このような用途に対しては、薬効剤を水不溶性物質でカプセル化することにより、安定化する手法が従来より知られている。薬効剤を長期間安定化させるカプセルの製造法としては、特公昭50-25011号公報において、歯磨き用薬効剤のカプセル化手法が開示

されている。しかしながら、この製造法では核材（薬効剤）を加熱・熔融させた水不溶性物質中に分散させ、噴霧冷却造粒法によりカプセル化を行っているため、熱変性しやすい薬効剤を用いてのカプセル化は困難であると共に、カプセルにおける被覆層が空隙の少ない緻密な構造を持つためにカプセル強度が硬く、カプセルを配合した製品の使用時に適度な被覆層の崩壊を得ることができない。また、有機溶媒からの相分離法を用いたカプセル化手法として特開昭60-48923号公報に記載の方法もあるが、製造されるカプセルが徐放を目的とするため、薬効剤の長期間の溶出抑制の効果が得られず、また被覆層の形成に相分離法としてコアセルベーションを用いるため、製造時に使用する有機溶媒に他溶媒が混入することにより有機溶媒の再生にコスト的な問題があった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 前記のような薬効剤含有カプセル製造法に対して、本発明者らは水不溶性物質の有機溶媒中の相分離を利用することにより、被覆物質である水不溶性物質の融点を越える温度を薬効剤に負荷することなく低温でのカプセル化が可能であり、かつ相分離法に冷却法を用いることで相分離後に回収された有機溶媒は被覆物質の再溶解により何度でも再利用可能であり、これにより他溶媒の混入を受けず、溶媒再生コストを非常に安価に抑えることができることに着目した。更に前記のような薬効剤含有カプセルに対して、使用時の適度な外圧により、機械的崩壊を起こさせて薬効剤含有粒子から薬効剤が放出されるような機能を要求される場合がある。即ち、歯磨き剤、シャンプー等のペースト状、液状等の含水製品に薬効剤含有カプセルを配合して使用する際に、ブラッシング、指圧等による外圧の作用で使用時にカプセルの機械的崩壊を生じさせることができれば、安定化により薬効が維持された薬効剤により、十分な薬効が期待される。このような機能を薬効剤含有カプセルに持たせるためには、カプセルの被覆層の機械的強度を小さくすればよいが、前述の薬効剤の長期安定化を実現するためには、薬効剤含有カプセルからの薬効剤の溶出抑制と機械的強度のバランスを考慮して、その被覆層の厚みや構造等を設定する必要がある。即ち、被覆層の膜厚が大き過ぎると機械的強度も大きくなり崩壊しにくくなる。

【0005】 以上のように、薬効剤含有カプセルに対して、カプセル化により薬効剤を長期間安定化させると共に、機械的崩壊を起こすような機能を持たせることは、相反する傾向があり、両者を兼ね備えた薬効剤含有カプセルの出現が望まれていた。従って、本発明の目的は、以上の課題を解決すべく、薬効剤含有カプセル化を行う工程において熱変性の原因となる薬効剤粒子に過度な熱負荷をかけず、かつカプセル化に利用した有機溶媒の再利用が容易であるような薬効剤含有カプセルを製造する

方法を提供することにある。更には、薬効剤含有カプセル中の薬効剤の溶出を長期間抑制し、使用時の適度な外圧により、機械的崩壊を起こすような機能を有する薬効剤含有カプセルを製造する方法を提供することにある。

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、水を含む系において水及び他の配合物により分解、変性を受けやすい薬効剤の安定化を鋭意に研究したところ、有機溶媒に溶解する水不溶性物質と薬効剤粒子を有機溶媒に懸濁溶解させ、この懸濁液に冷却を施し水不溶性物質を相分離させ、薬効剤粒子表面に多空隙な水不溶性物質の層を形成させることにより水不溶性物質で薬効剤粒子表面を被覆させた後、有機溶媒を除去し、該被覆粒子を乾燥させることにより、薬効剤の溶出が抑制され、使用時の適度な外圧により機械的崩壊を起こすような脆弱な機械的強度を有する薬効剤含有カプセルが得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は下記(1)～(6)に示す薬効剤含有カプセルの製造法を提供するものである。

(1) 水不溶性物質からなる被覆材料を有機溶媒に溶解させた溶液と、薬効剤粒子とを攪拌混合し、得られた懸濁液を冷却することにより析出した水不溶性物質で薬効剤粒子表面を被覆させた後、有機溶媒を除去し、得られた被覆粒子を乾燥することを特徴とする水不溶性物質で被覆された薬効剤含有カプセルの製造法。

(2) 水不溶性物質が脂肪酸、脂肪酸誘導体又はワックスであることを特徴とする上記(1)記載の製造法。

(3) 有機溶媒がアルコール、ケトン又はこれらを含む混合溶媒であり、かつ誘電率10～35の性状を持つものであることを特徴とする上記(1)又は(2)記載の製造法。

(4) 上記(1)～(3)記載の製造法で得られたカプセルに、更に加熱処理を施すことを特徴とする薬効剤含有カプセルの製造法。

(5) カプセルの機械的強度が、圧壊強度にして1～200g/個であることを特徴とする上記(1)～(4)のいずれかに記載の製造法。

(6) 薬効剤粒子が、水不溶性物質を予め薬効剤粒子中に混和又は薬効剤粒子表面に分散させたものであることを特徴とする上記(1)～(5)のいずれかに記載の製造法。

【0008】以下、本発明を詳細に説明する。本発明の薬効剤含有カプセルは、薬効剤粒子とそれを被覆する水不溶性物質の被覆層からなるが、使用される薬効剤粒子としては、特に限定されることはなく、例えば、酵素、ビタミン類、殺菌剤、生理活性物質等が挙げられ、特に水溶性のものが好ましい。また、単一あるいは二種以上の薬効剤を使用することも可能である。更に、単一あるいは二種以上の薬効剤を予め造粒形成したものを使用することも可能であり、その場合の造粒法としては、攪拌転動造粒をはじめとする公知の方法で行うことができる。

【0009】本発明に用いられる薬効剤粒子の形状は特に限定されるものではないが、球状、立方体及びこれらに類似した形状を有したものの方が薬効剤粒子全体を水不溶性物質で均一に被覆し易く、薬効剤の溶出抑制に効果的であり、好ましい。薬効剤粒子の平均粒径は、特に限定されるものではないが、通常10～10000 $\mu\text{m}$ 、好ましくは50～5000 $\mu\text{m}$ である。10 $\mu\text{m}$ 未満の微粉末では薬効剤粒子と水不溶性物質の結晶の凝集より、薬効剤粒子同士の凝集が起こり易くなり被覆性の低下を招く。また、10000 $\mu\text{m}$ を超えると冷却晶析時に懸濁液中の良好な粒子流動が得られず、薬効剤粒子に均一な被覆を行うことが困難となる。薬効剤粒子の表面性状については特に限定されるものではないが、水不溶性物質に対する濡れ性のよい方が製造時に水不溶性物質の被覆を効率よく行うことができる。水不溶性物質に対する薬効剤粒子の表面の濡れ性を改良する方法として、例えば水不溶性物質を予め薬効剤粒子中に混和又は薬効剤粒子表面に分散させる方法等を挙げることができる。

【0010】本発明においては、薬効剤粒子への水不溶性物質の被覆層が粒子の凝集層からなる多空隙な構造を持つことから被覆層の機械的な強度を適切にすることが可能であり、目的とする薬効剤含有カプセルからの薬効剤の溶出抑制と機械的強度のバランスを両立させることが従来法より容易となった。被覆量は薬効剤含有カプセルの製造、輸送、保存等の条件に応じて適当な量にする。被覆量は薬効剤含有カプセルの使用用途により異なり、薬効剤粒子100重量部に対して通常1～10000重量部が好ましく、溶出性、機械的強度、コスト、生産性の面から5～2000重量部が更に好ましい。1重量部未満の被覆量では薬効剤の溶出を抑制することが困難であり、また、10000重量部より多いと溶出に対し過剰な被覆量になると共に被覆層が厚くなり過ぎるため適度な崩壊性が得られにくくなる。

【0011】また、水不溶性物質の被覆量について膜厚の観点からは、水不溶性物質の膜厚がより薄い方が薬効剤の配合量を広範に調節でき、生産性も高くなるという利点を有する。好ましい膜厚としては10～2000 $\mu\text{m}$ 、より好ましくは20～500 $\mu\text{m}$ である。10 $\mu\text{m}$ 未満であると溶出抑制効果が不十分であり、機械的強度も弱くなり過ぎて、輸送、保存中にわずかな外圧により崩壊し易くなる。2000 $\mu\text{m}$ より大きいと被覆量が多いため生産性が低下すると共にコストの点からも好ましくない。

【0012】本発明で使用する有機溶媒としては、水不溶性物質の有機溶媒溶液を冷却することにより被覆に必要な量だけ水不溶性物質を相分離させる観点より、水不溶性物質を過度に溶解したり、溶解しないものは好ましくない。水不溶性物質としては極性が弱い物質が多く、上述の条件が得られる有機溶媒として20℃において誘電率が10～35の範囲のものがよい。好ましい有機溶媒として具体的には、誘電率10～35のアルコール、ケトンが挙

5

げられる。アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール等が、ケトンとしては、アセトン、メチルエチルケトン等が挙げられる。また、有機溶媒は単一あるいは二種以上の有機溶媒を混合して使用することも可能である。また混合された溶媒の誘電率が10~35の範囲であれば、アルコール、ケトン以外にヘキサン等の異種溶媒を混合することも可能である。特に安全性の面から沸点が50℃以上、炭素数1~12のアルコール、ケトンが好ましい。

【0013】本発明で使用する水不溶性物質とは、水への溶解度が0.01%以下の物質である。水不溶性物質として好ましくは、融点30℃以上の脂肪酸、脂肪酸誘導体、ワックス、油脂、樹脂等が挙げられる。更に好ましくは融点30℃以上、炭素数16~34の脂肪酸、脂肪酸誘導体（炭素数16~34の高級アルコール、炭素数35~70の界面活性剤等）、炭素数20~70のワックス、炭素数51~105の油脂等を使用することができる。融点が30℃より低い水不溶性物質により薬効剤粒子を被覆した場合には、製造及び保存時に外気温により水不溶性物質の軟化、溶融が起こり、薬効剤粒子の露出や粒子同士の凝集が生じ易くなるなどの傾向を有し、好ましくない。融点30℃以上、炭素数16~34の脂肪酸としては、例えばパルミチン酸、ステアリン酸、エイコサン酸、ベヘン酸等が、脂肪酸誘導体としては、ジステアリルケトン、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の炭素数16~34の高級アルコール、エチレングリコールステアレート、ソルビタントリステアレート、ソルビタントリオレート等の炭素数35~70の界面活性剤が、炭素数20~70のワックスとしては、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス、セレシン、ポリエチレンワックス、蜜ろう、鯨ろう、カルナウバワックス、キャンデリラワックス、ホホバ油等が、炭素数51~105の油脂としては、硬化ナタネ油、硬化ヒマシ油等が挙げられる。何れの水不溶性物質とも精製されたものでもよく、また未精製のものでもよい。薬効剤粒子を被覆する際の水不溶性物質としては、上記の中から選ばれる一種あるいは二種以上の混合物を使用する。更に、二種以上の異なる水不溶性物質を用いて二重あるいは三重以上の多層の被覆を行ってもよい。

【0014】本発明においては、まず上記のような水不溶性物質を有機溶媒に溶解させるが、水不溶性物質の有機溶媒への溶解量としては、水不溶性物質1重量部に対して、有機溶媒1~10000重量部が好ましく、5~1000重量部が更に好ましい。有機溶媒の量が10000重量部より多いと薬効剤粒子の被覆に必要な被覆量を得るために、多量の溶液と多大な時間が必要になり、また、1重量部より少ないと水不溶性物質の結晶同士の凝集が起こり、薬効剤粒子への被覆の効率が悪くなる点から好ましくない。

【0015】次に、水不溶性物質の有機溶媒溶液と、薬

6

効剤粒子とを攪拌混合して懸濁液を調製するが、薬効剤粒子の添加量は、薬効剤粒子と水不溶性物質の割合が前記の範囲であれば特に限定されるものではなく、水不溶性物質の有機溶媒溶液100重量部に対し、薬効剤粒子添加量は0.1~100重量部が好ましく、更には1~10重量部が均一な被覆を行うために好ましい。0.1重量部未満であると、生産性の面から好ましくなく、また100重量部を超えると薬効剤粒子同士の凝集が起こり易くなると共に析出した被覆剤粒子が薬効剤粒子に均一に凝集しにくくなる。水不溶性物質の有機溶媒溶液中に薬効剤粒子を懸濁させるときの温度は、特に限定されないが、30℃以上、被覆物質である水不溶性物質の融点以下の温度が好ましい。この温度が水不溶性物質の融点より高いと、薬効剤に過度な熱負荷がかかり、熱変性の原因となる。また、30℃未満であると、次の冷却工程で水不溶性物質の効率的な析出が得られない。

【0016】次に、上記のようにして得られた懸濁液を冷却し、水不溶性物質を析出させ、薬効剤粒子表面に水不溶性物質を凝集させ、薬効剤含有カプセルから有機溶媒を除去し、乾燥することにより、薬効剤粒子表面上に被覆層を形成させる。冷却工程に用いられる冷却方法は特に限定されないが、水冷式、空冷式等の公知の方法で行うことができ、これらを併用してもよい。冷却の速度としては、特に限定されるものではないが、0.001~10℃/分が好ましく、更に0.1~5℃/分の範囲が生産性向上の面から好ましい。冷却速度が0.001℃/分未満であると、薬効剤粒子の溶出抑制に必要な被覆量を得るのに多大の時間を要し、10℃/分より大きいと水不溶性物質の析出速度が薬効剤粒子に凝集する速度より速くなり、生成する薬効剤被覆カプセルの収率が低下する。

【0017】また、水不溶性物質を冷却析出させる槽の攪拌方法及び条件については特に限定されるものではないが、均一な薬効剤の被覆を行うためには、攪拌は行う必要がある。攪拌動力をコントロールすることにより、薬効剤含有カプセルの粒子径を制御することも可能であり、攪拌動力としては、攪拌レイノルズ数0.1~1000で行うことが好ましく、更に1~200が好ましい。攪拌レイノルズ数が0.1未満であると、生成した薬効剤含有カプセル同士が凝集し易く、また1000を超えると生成した薬効剤含有カプセルの壊砕を招く。

【0018】さらに本発明においては、上記のようにして得られた水不溶性物質で被覆された薬効剤含有カプセルを、水不溶性物質の融点より10℃低い温度から該融点までの温度範囲で加熱し、被覆層の表面を軟化又は流動化させて被覆層表面を更に緻密化し、薬効剤の溶出抑制効果を高めることも可能である。ここでの加熱温度は、製造に用いる水不溶性物質により異なるが、水不溶性物質の融点より10℃低い温度を下回る温度では、水不溶性物質の軟化が起こらず、また融点より高い温度では水不溶性物質が融解し、薬効剤含有カプセル同士の付着凝集

や粒子の崩壊が生じる。加熱処理に用いる装置は、一定の温度に調節できるものであればよく、棚乾燥機等の恒温槽、又は流動槽等が挙げられる。

【0019】以上のようにして得られる本発明の薬効剤含有カプセルの機械的強度は広範な制御が可能であるが、適度な外圧により崩壊することが好ましく、崩壊する際の強度として圧壊強度を指標とした場合、1～200g/個の範囲が好ましく、シャンプー、歯磨き剤等に使用の場合は1～100g/個が特に好ましく、使用用途に応じて本発明の薬効剤含有カプセルの水不溶性物質の種類、被覆層の膜厚を適宜選択することにより、機械的強度を任意に設定することが可能である。圧壊強度が1g/個未満であると、薬効剤含有カプセルの製品配合、輸送、保存時に薬効剤含有カプセルの破壊を招き易く、また200g/個を超えると製品使用時の外圧により薬効剤含有カプセルが破壊されにくくなる。尚、圧壊強度とは、フラット面の圧壊端子を薬効剤含有カプセルに対し荷重負荷をかけた際に被覆層が破壊される強度を示し、本発明における圧壊強度は、測定機として粒子硬度測定装置グラノ(岡田精工(株))を用いた値である。

【0020】本発明の薬効剤含有カプセルの適用例としては、歯磨き剤ペースト、シャンプー、液状洗剤等への配合が挙げられる。例えば、本発明の薬効剤含有カプセルを歯磨き剤ペースト中に配合することにより、保存時には薬効剤成分が変性することなく安定に保存され、使用時にはブラッシングにより生じる外圧により薬効剤含有カプセルが崩壊し放出された薬効剤成分の薬効が発現される。また、シャンプーに配合した場合、洗髪時の指圧により歯磨き剤使用時と同様の薬効が発現される。また液状洗剤に配合すると同様に保存時には安定で洗濯時に薬効が発現される。

【0021】

【実施例】以下に実施例、比較例を挙げ、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。尚、例中の％は特記しない限り重量基準である。

【0022】実施例1

パラフィンワックス125P(融点53℃、日本精蠟(株))10gをエタノール(誘電率26(20℃)、粘度0.7mPa・s(50℃))200gに溶解した溶液にアスコルビン酸造粒物(平均粒径450μm)4gを丸底フラスコ中にて6cm翼径の2枚攪拌羽根により150、300、600rpmの条件で攪拌を行いながら、50℃から20℃まで水冷方式により速度0.8℃/分での冷却を行い、パラフィンワックス125Pの析出を行った。得られた粒子から吸引濾過により有機溶媒を除去し、流動層により粒子の乾燥を行うことにより、アスコルビン酸造粒物がパラフィンワックスで被覆されたカプセルを得た。得られたカプセルについて、下記の方法により粒径及び圧壊強度を測定した。結果を表1に示す。

【0023】＜圧壊強度及び粒径の測定法＞圧壊強度は粒子硬度測定装置グラノ(岡田精工(株))により測定を行い、また粒径も同測定機に付帯される装置により求められた20個の粒子の平均値とした。

【0024】実施例2

ステアリン酸(融点64℃)20gを95%1-プロパノール、5%n-ヘキサン(誘電率18(20℃)、粘度1mPa・s(60℃))200gに溶解した溶液中にヒノキチオール造粒物(平均粒径600μm)4gを丸底フラスコ中にて8cm翼径の2枚攪拌羽根により600rpmの条件で攪拌を行いながら、60℃から5℃まで水冷方式により速度2℃/分で冷却を行い、ステアリン酸の析出を行った。得られた粒子から吸引濾過により有機溶媒を除去し、棚乾燥機により粒子の乾燥を行うことにより、ヒノキチオール造粒物がステアリン酸で被覆されたカプセルを得た。得られたカプセルの粒径及び圧壊強度を実施例1と同様の方法で測定した。結果を表1に示す。

【0025】実施例3

ソルビタントリステアレート(融点54℃)10gをアセトン(誘電率21(20℃)、粘度0.3mPa・s(50℃))200gに溶解した溶液中にリパーゼ造粒物(平均粒径300μm)4gを丸底フラスコ中にて6cm翼径の2枚攪拌羽根により600rpmの条件で攪拌を行いながら、50℃から10℃まで水冷方式により速度2℃/分で冷却を行い、ソルビタントリステアレートの析出を行った。得られた粒子から吸引濾過により有機溶媒を除去し、風乾により粒子の乾燥を行うことにより、リパーゼ造粒物がソルビタントリステアレートで被覆されたカプセルを得た。得られたカプセルの粒径及び圧壊強度を実施例1と同様の方法で測定した。結果を表1に示す。

【0026】実施例4

アスコルビン酸造粒物(平均粒径450μm)を3%のマイクロクリスタリンワックスH1m1c1080(日本精蠟(株))のn-ヘキサン懸濁液に浸漬し、該造粒物を回収し、ヘキサンを流動層にて乾燥を行い、アスコルビン酸造粒物表面にマイクロクリスタリンワックスH1m1c1080粒子を付着分散させた。次にパラフィンワックス125P(融点53℃、日本精蠟(株))10gをエタノール(誘電率26(20℃))200gに溶解した溶液中に、上記の表面処理を行ったアスコルビン酸造粒物4gを丸底フラスコ中にて6cm翼径の2枚攪拌羽根により300rpmの条件で攪拌を行いながら、50℃から20℃まで水冷方式により速度0.8℃/分での冷却を行い、パラフィンワックス125Pの析出を行った。得られた粒子から吸引濾過により有機溶媒を除去し、流動層により粒子の乾燥を行うことにより、アスコルビン酸造粒物がパラフィンワックスで被覆されたカプセルを得た。得られたカプセルの粒径及び圧壊強度を実施例1と同様の方法で測定した。結果を表1に示す。

【0027】

【表1】

	攪拌数 (rpm)	攪拌時間数	カプセルの 粒 径 ( $\mu\text{m}$ )	カプセルの 圧壊強度 (g/個)
実施例 1	150	13	1320	83
	300	26	930	47
	600	51	670	42
実施例 2	600	64	1270	74
実施例 3	600	120	690	62
実施例 4	300	26	980	42

## 【0028】実施例5及び比較例1

実施例1において攪拌条件を300rpmにする以外は全く同様にしてアスコルビン酸造粒物がパラフィンワックスで被覆されたカプセルを得た(実施例5)。また、比較例として、噴霧冷却法によりアスコルビン酸造粒物がパラフィンワックスで被覆されたカプセルを得た。即ち、流動層装置(スプレーグラニュレーターSTREA-1型、エアロマティック)を用い、アスコルビン酸造粒物(平均粒径  $450\mu\text{m}$ ) 4gを、 $63^\circ\text{C}$ に加熱溶解したパラフィンワックス125P(融点 $53^\circ\text{C}$ 、日本精蠟(株)) 10g中に分散させ、 $35^\circ\text{C}$ の乾燥空気を $90\text{m}^3/\text{hr}$ で吹き込んで、粒子を流動させながらスプレー被覆して、アスコルビン酸造粒物がパラフィンワックスで被覆されたカプセルを得た(比較例1)。得られたカプセルの圧壊強度を実施例1と同様に測定した。また、下記方法で薬効剤残存率及びブラッシング時の破壊数を測定した。結果を表2に示す。

【0029】＜薬効剤残存率＞薬効剤残存率とは、被覆前の薬効剤粒子中に含まれる薬効剤含有量に対する被覆後の薬効剤含有量の比とする。薬効剤残存率の具体的測定方法としては、薬効剤粒子の含有量既知のカプセル5gと水20gを懸濁混合し、冷却した乳鉢中で擦り潰すことにより、薬効剤成分の水への抽出を行い、得られたペースト状液から濾過により薬効剤水溶液を分取し、直ちにガスクロマトグラフィーにより薬効剤濃度を測定する。同様に5gのカプセルに含まれる薬効剤粒子の重量分と水20gを上述の方法を用い、抽出される薬効剤濃度の測定を行う。薬効剤残存率は、薬効剤粒子から得られた薬効剤濃度に対するカプセルからの薬効剤濃度の比を計算することから求めることができる。

【0030】＜ブラッシング時の破壊数＞カプセルを歯磨き剤中に3%の割合で混在させた際、ブラッシング10分で破壊されたカプセルの割合を調べた。

## 【0031】

【表2】

	被覆量 (%)	圧壊強度 (g/個)	薬効剤 残存率 (%)	ブラッシング時の 破壊数 (個/100個)
実施例 5	250	47	98	100
比較例 1	250	252	87	0

【0032】表2から明らかなように、実施例5で得られたアスコルビン酸含有カプセルはブラッシングにより完全にカプセルが破壊され、薬効剤が溶出していることが目視により確認されるのに対し、比較例1のカプセルは全く破壊されず、ブラッシング後も完全に粒子の形で存在していた。

## 【0033】実施例6

実施例1において攪拌条件を300rpmにする以外は全く同様にして調製された薬効剤含有カプセルに、被覆剤のパラフィンワックス125Pの融点( $53^\circ\text{C}$ )より $8^\circ\text{C}$ 低い温度で加熱処理を施し、被覆層の軟化を行った。得られたカプセルの粒径及び圧壊強度を実施例1と同様の方法で測定し、加熱処理前のものとともに表3に示した。

## 【0034】

【表3】

	カプセルの 粒 径 ( $\mu\text{m}$ )	カプセルの 圧壊強度 (g/個)
加熱処理前カプセル	930	47
加熱処理後カプセル	690	52

【0035】また、加熱処理前後での薬効剤含有カプセルからの薬効剤溶出の経時的変化を調べた。結果を図1に示す。尚、溶出率は下記の方法で測定した。

＜薬効剤溶出率測定法＞薬効剤含有カプセル 0.3gをイオン交換水30ml中に投入し、水中に溶出してくる薬効剤量を測定し、下記式により溶出率を求めた。ここで薬効剤量は薬効剤中に含有される炭素濃度をTOC測定装置(TOC-500、島津(株)製)を使用して測定し、薬効剤の分子式から換算して求めた。

溶出率(%) = 薬効剤溶出量(g) / 薬効剤含有カプセル中の薬効剤量(g)  $\times 100$

## 実施例7

実施例1において、攪拌を300rpmとした条件で、吸引濾過により回収された有機溶媒を繰り返し使用した以外は、実施例1と同様にして薬効剤含有カプセルを調製した。得られたカプセルの粒径及び圧壊強度を実施例1と同様の方法で測定した。結果を表4に示す。

【0036】

【表4】

有機溶媒の繰り返し使用数	カプセルの粒径 ( $\mu\text{m}$ )	カプセルの圧壊強度 (g/個)
1 回 (実施例1)	930	47
2 回	890	45
3 回	900	44
4 回	960	52

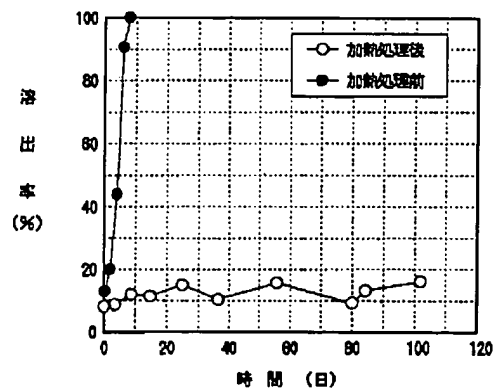
10

【0037】表4から明らかなように、有機溶媒を繰り返し被覆操作に使用しても、調製される薬効剤含有カプセルの粒径や圧壊強度に大きな影響がないことがわかる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実施例6で測定した、加熱処理前後での薬効剤含有カプセルからの薬効剤溶出の経時的変化を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

B 0 1 J 13/04

識別記号

庁内整理番号

F I

B 0 1 J 13/02

技術表示箇所

A